Aus der Medizinischen Universitäts-Klinik Freiburg i. Br.
Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. L. Heilmeyer

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE HÄUFIGKEIT DES STEROIDDIABETES BEI CORTICOSTEROIDBEHANDELTEN LEBERCIRRHOSEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg im Breisgau

vorgelegt
von
Günter Kast
aus Stuttgart

1963

Aus der Medizinischen Universitäts-Klinik Freiburg i. Br.
Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. L. Heilmeyer

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE HÄUFIGKEIT DES STEROIDDIABETES BEI CORTICOSTEROIDBEHANDELTEN LEBERCIRRHOSEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg im Breisgau

vorgelegt
von
Günter Kast
aus Stuttgart

1963

Dekan: Prof. Dr. med. H. Wimhöfer

Referent: Prof. Dr. med. W. Creutzfeldt

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

Inhalt

	Seite
Einleitung	1
Untersuchungsgut	5
Ergebnisse	8
Diskussion	22
Zusammenfassung	41
Literatur	42

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543110_0020

Einleitung

In der älteren Literatur wurde immer wieder auf das kombinierte Auftreten von Lebercirrhose und Diabetes mellitus hingewiesen (QUINCKE 1876 (68), CLAUDE BERNARD 1877 (8)). NAUNYN (63), der bei 25 % seiner Zuckerkranken Leberveränderungen feststellte, prägte den Begriff des "Leberdiabetes".

Die Frage, ob die Lebercirrhose bei Diabetikern häufiger vorkommt als bei Nichtdiabetikern, wird in neueren Veröffentlichungen von mehreren Autoren verneint (49, 36, 40, 71). Von anderer Seite (23, 25, 11, 66, 21, 70 u.a.) wird mit besonderem Nachdruck auf das überdurchschnittlich häufige Zusammentreffen dieser beiden Erkrankungen - insbesondere auf den hohen Prozentsatz von Zuckerkranken unter den Cirrhosepatienten - aufmerksam gemacht. Die Mehrzahl der Autoren hält jedoch den Diabetes für die primäre Erkrankung (77, 45, 48, 70, 66, 50).

Die Untersuchungsergebnisse von SOSKIN 1952 (81), CREUTZFELDT 1959 (23), 1961 (25) und anderen (18, 11, 56, 57, 7) sprechen für die Annahme, dass Schädigungen des Leberparenchyms Veränderungen im Kohlenhydratstoffwechsel im Sinne einer Einschränkung der Kohlenhydrattoleranz hervorrufen. SOSKIN (81, 82) zeigte, dass nach experimenteller toxischer Leberschädigung in gewissen Stadien der Vergiftung diabetische Glucosetoleranzkurven auftreten, die nach seiner Auffassung durch eine Störung des homöostatischen Regulationsmechanismus des Kohlenhydratstoffwechsels in der Leber infolge der toxischen Schädigung des Leberparenchyms verur-

sacht werden. Auch KÖHLER (56, 57) fand pathologische Glucosetoleranzkurven bei Lebererkrankungen so haufig, dass er die orale Glucosebelastung als Leberfunktionsprobe empfahl. Einen weiteren Hinweis für eine Störung der Glucoseverwertung durch Leberveränderungen erbrachten die Ergebnisse von CONARD (18). Er zeigte, dass die Glucoseassimilationsfähigkeit beim Lebercirrhotiker deutlich vermindert ist. Diese Ergebnisse konnten neuerdings von CREUTZFELDT und Mitarb. bestätigt werden (28). In statistischen Untersuchungen fand CREUTZFELDT (25), dass bei 25 von 47 Kombinationsfällen von Lebercirrhose und Diabetes mellitus die ersten auf eine Leberparenchymschädigung hinweisenden Symptome vor der Manifestierung des Diabetes aufgetreten waren. Bei weiteren 9 Fällen wurden die Cirrhose und die Zuckerkrankheit gleichzeitig diagnostiziert. Ähnliche Beobachtungen machten auch FRANKEL und Mitarbeiter (37). Es liegt nun nahe, in solchen Befunden einen Hinweis dafür zu sehen, dass eine Diabetesentstehung auf dem Boden einer Leberparenchymschädigung die Ursache für das überdurchschnittlich häufige Zusammentreffen von Lebercirrhose und Diabetes mellitus ist.

In den letzten Jahren hat sich die Corticosteroidtherapie der Lebercirrhose - insbesondere der durch recidivierende hepatitische Schübe komplizierten Formen - eingebürgert. Die hierzu verwendeten antiphlogistisch wirksamen Hormonpräparate besitzen gleichzeitig eine sehr stark stoffwechselwirksame Komponente, der sie die Bezeichnung "Glucocorticoide" verdanken. Grössere Dosen bewirken bekanntlich eine Herabsetzung der Glucosetoleranz, eine Erhöhung des Nüchternblutzuckers, eine Glykosurie, eine Zunahme des Glykogengehalts der Leber, eine gesteigerte Stickstoffausscheidung im Urin

und eine relative Insulinresistenz (86, 33). Im lebenden Organismus sind sie zusammen mit anderen Hormonen, insbesondere dem STH des Hypophysenvorderlappens, als Antagonisten des Insulins in die Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels der Leber eingeschaltet (81). Normalerweise reagiert ein gesunder Mensch auf eine genügend hohe Steroiddosis mit einer vorübergehend verminderten Kohlenhydrattoleranz (61, 92, 15, 33). Wird das Hormon weiterverabreicht, so entwickelt sich innerhalb weniger Tage eine Toleranz, und die Euglykämie stellt sich bald wieder ein. Im allgemeinen wird angenommen, dass beim Nichtdiabetiker die funktionelle Reserve der Langerhans'schen Inseln die erhöhte Belastung durch vermehrte Insulinproduktion ausgleicht (61, 94, 78, 69, 33). Auch bei Kaninchen (1) und bei Meerschweinchen (43) wurde die Toleranzsteigerung und die Rückbildung der diabetischen Stoffwechsellage trotz Fortführung der Cortisonverabreichung nach 7 - 28 Tagen beschrieben.

Bei der therapeutischen Anwendung von Corticosteroidpräparaten ist das Auftreten eines Steroiddiabetes ein seltenes Ereignis und wird von der Mehrzahl der Autoren in weniger als 1% der behandelten Fälle beobachtet (12, 61, 67, 10). Höhere Prozentzahlen werden neuerdings von BOCK (9) angegeben (s.hierüber Diskussion). Besondere Betonung wird von diesen und anderen Autoren (2, 83, 94, 69, 15, 33) auf die Feststellung gelegt, dass in den Fällen, in denen ein Steroiddiabetes auftritt, meist eine Prädisposition, sei es in Form einer familiären Belastung, sei es in Form einer bereits bestehenden latenten diabetischen Stoffwechsellage, vorhanden ist.

CONN und FAJANS (19, 34, 35) haben mit Hilfe eines cortisonmodifizierten Glucosetoleranztestes versucht, bei gesunden Verwandten Zuckerkranker eine latente diabetische Disposition aufzudecken und so zu einer Voraussage über einen eventuell später sich entwickelnden manifesten Diabetes zu kommen. Diese Untersuchungen, sowie auch Tierexperimente von ZUCKER (97) zeigen, dass die Cortison-Glucosebelastung geeignet ist, latente diabetische Zustände, die mit den bisher bekannten Methoden nicht erkennbar waren, festzustellen.

Wenn eine Lebercirrhose häufig eine latente diabetische Stoffwechsellage einschliesst, so ist nach dem oben gesagten zu erwarten, dass bei der Corticosteroidtherapie der Lebercirrhose die Komplikation eines Steroiddiabetes in wesentlich höherem Maße beobachtet wird als bei der Steroidbehandlung lebergesunder Patienten. Ein Hinweis ergab sich bereits aus der Beobachtung von CREUTZFELDT und KÜHN (1959)(26), dass bei 40 mit Cortison bzw. Prednison behandelten Lebercirrhotikern in 6 Fällen - das ist in 15 % - ein Steroiddiabetes auftrat. Diese Zahl liegt höher als die in der Literatur angegebene Diabeteshäufigkeit bei der Glucocorticoidtherapie anderer Erkrankungen. In der hier vorgelegten Untersuchung soll anhand der Krankengeschichten von Lebercorrhosepatienten der Freiburger Medizinischen Klinik der Versuch unternommen werden, die Frage, ob bei der Corticosteroidtherapie von Lebercirrhosen eine überdurchschnittlich häufige Manifestation eines Steroiddiabetes auftritt, zu beantworten und die Ergebnisse zu deuten.

Untersuchungsgut

Die Untersuchung basiert auf 69 in den Jahren 1959 - 1961 in der Freiburger Medizinischen Universitätsklinik mit Corticosteroiden behandelten Fällen von Lebercirrhose aller Schweregrade. Berücksichtigt wurden nur solche Fälle, bei denen die Diagnose bioptisch oder durch den Sektionsbefund gesichert war. In einem Fall wurde die Diagnose eindeutig anhand der klinischen Befunde gestellt.

In die Statistik aufgenommen wurden nur die Fälle, die an mehr als 7 aufeinanderfolgenden Tagen mit Glucocorticoiden, und zwar mit wenigen Ausnahmen mit Prednison behandelt wurden. 13 Patienten erhielten zusätzlich oder anschliessend noch andere Corticoidpräparate (Prednisolon i.v., Triamcinolon). Zwei Patienten wurden ausschliesslich mit Prednisolon i.v., zwei weitere mit Triamcinolon, ein Patient mit Dexamethason und einer mit Triamcinolon und Dexamethason behandelt. In 23 Fällen wurden 2 oder mehr Kuren durchgeführt. Die Hälfte der Patienten wurde nach einem Behandlungsschema therapiert, wobei, beginnend mit 80 mg - 50 mg Prednison, die Dosis täglich oder jeden 2. Tag um 10 mg reduziert und zuletzt für einige Tage 20 - 30 mg bis zum langsamen Ausschleichen weiterverabreicht wurde. Die restlichen Fälle wurden in wechselnder Dosierung bis höchstens 80 mg Prednison oder mit einer Dauertherapie bis maximal 40 mg behandelt.

Fälle, bei denen die tägliche Dosis unter 10 mg lag, wurden ausgeschlossen.

In einer Kontrollgruppe untersuchten wir 69 lebergesunde Pa-

tienten, die wegen verschiedener Leiden (Rheumatische Affektionen, Asthma bronchiale, Malignome, bei denen zur Abmilderung der Strahlenreaktion Prednison verabreicht wurde, sowie hämatologische Erkrankungen) mit Glucocorticoiden, vorwiegend Prednison, in vergleichbarer Dosierung zwischen 80 mg und 20 mg Prednison während mindestens 7 Tagen behandelt wurden, und bei denen auf Grund der klinischen Untersuchungen keine Leberschädigung bestand. Im Durchschnitt waren bei den Kontrollfällen die Therapiedauer länger sowie die Tagesdosen und somit auch die Gesamtdosen etwas höher als bei den Fällen mit Lebercirrhose.

Unter den 69 Fällen von Lebercirrhose waren 49 Männer und 20 Frauen. Das Durchschnittsalter der Männer betrug 53 J., das der Frauen 52 J.

Von den zur Kontrolle untersuchten Fällen waren 39 Männer und 30 Frauen. Das Durchschnittsalter betrug hier bei den Männern 42 J., bei den Frauen 38 J. (s.hierzu Tabelle 1).

Zur Diagnosestellung eines Steroiddiabetes wurden beachtet: vorhandene klinische Symptome, die Urinzuckerausscheidung, Blutzuckerkontrollen und Glucosebelastungsproben.

Glykosurien im Zustand des Coma oder des Praecoma hepaticum wurden, wegen der bei diesen Zuständen üblichen Infusionstherapie mit grossen Glucosemengen, nicht berücksichtigt.

Die statistische Sicherung der Ergebnisse erfolgte nach der von YATES (55) korrigierten Anwendung der Chiquadrat-Methode.

Zusätzlich werden noch zwei typische Fälle von Steroiddiabetes bei Panmyelopathie und intercurrenter Hepatitis beschrieben.

Alter	Kontrollgruppe 69 Fälle		Lebercirrhose 69 Fälle		Steroiddiabetes 8 Fälle	
	mannl.	weibl.	männl.	weibl.	männl.	weibl.
10-19 J.	1	2	-	2	-	-
20-29 J.	14	11	-	-	(1)	-
30-39 J.	4	5	6	2	-	-
40-49 J.	5	4	16	4	2	(1)
50-59 J.	10	2	15	5	2	-
60-69 J.	1	4	7	6	2	-
70 J. u. mehr	4	2	1	-	-	-

Tabelle 1: Alters- und Geschlechtsverteilung der untersuchten Fälle (Bei den in Klammern angeführten Zahlen handelt es sich um 2 Fälle von Steroiddiabetes bei intercurrenter Hepatitis.)

Ergebnisse

Unter insgesamt 69 mit Corticosteroidpräparaten behandelten Lebercirrhosen trat in 6 Fällen (8,7 %) während der Behandlung ein Steroiddiabetes auf. Eine leichte vorübergehende Urinzuckerausscheidung fand sich in 3 weiteren Fällen. Wiederholte Blutzuckerkontrollen bei einem dieser letzteren Patienten ergaben normale oder nur leicht erhöhte Werte bis max. 150 mg% (12^h).

In der Kontrollgruppe wurde unter 69 Fällen in keinem Fall das Auftreten eines Steroiddiabetes beobachtet. Eine leichte, vorübergehende Urinzuckerausscheidung in einer oder zwei Proben während der Dauer der Steroidbehandlung wurde in dieser Gruppe in 6 Fällen beobachtet. Bei diesen Patienten traten keine weiteren Diabetessymptome auf, und bei 7 untersuchten Fällen ergaben Blutzuckerkontrollen normale Werte (s.Tabelle 2). Der Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen ist bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $1^0/_{00}$ statistisch hoch signifikant ($p < 0{,}001$).

	Zahl der Fälle	Steroiddiabetes	leichte Urinzuckerausscheidung
Lebercirrhose	69	6 (8,7 %)	3
Kontrollfälle	69	0	6

Tabelle 2: Steroiddiabetes bei Lebercirrhotikern und bei Lebergesunden.

Die 6 Patienten, bei denen sich ein Steroiddiabetes manifestierte, waren Männer im Alter zwischen 40 J. und 66 J. Das Durchschnittsalter betrug 55 J.

Bei den 6 Steroiddiabetesfällen handelte es sich um leichte oder mittelschwere Formen von Diabetes. Bei 1 Fall wurde keine Therapie durchgeführt. Die Ernährung bestand in der klinikublichen eiweissreichen, fettarmen Leberschondiät. Zwei Patienten wurden mit Silubin und ein anderer mit Rastinon behandelt. Nur in 2 Fällen bestand die Therapie in täglichen Insulingaben. Ein Patient erhielt 28-32E Depot-Insulin, der Zweite 20E Depot-Insulin täglich. Bei Letzterem wurde die Insulintherapie wegen eines Praecoma diabeticum eingeleitet. In 2 Fällen waren schon vor Beginn der Decortinbehandlung einmal leicht erhöhte Blutzuckerwerte festgestellt worden. Die Steroidtherapie führte hier zum Manifestwerden des Diabetes.

Die Zeitspanne vom Beginn der Prednisonbehandlung bis zur Diagnosestellung des Diabetes ist unterschiedlich. Bei 3 Patienten waren bereits 1 bzw. 2 Kuren mit Corticosteroidpräparaten vorausgegangen, wanrend welchen sich keine Diabetessymptome zeigten. Erst im Laufe einer wiederholten Kur trat in diesen Fällen ein Diabetes auf. In einem dieser Fälle wurde der Steroiddiabetes erst im Laufe der zweiten Kur im Zusammenhang mit einem schweren hepatitischen Schub manifest, obwohl schon vor der ersten Kur einmal leicht erhöhte Blutzuckerwerte bis 155 mg% gefunden worden waren. Bei den restlichen 3 Fällen wurden bereits in den ersten 3 Tagen nach Beginn der Corticosteroidbehandlung Zuckerausscheidungen bzw.

erhöhte Blutzuckerspiegel festgestellt.

In 4 Fällen bestand eine schwere, dekompensierte Lebercirrhose. In 1 Fall handelte es sich um eine beginnende, noch fortschreitende Lebercirrhose mit ausgedehnter chronischer Hepatitis ohne Zeichen der Dekompensation. Bei einem Patienten lag eine Cirrhose auf dem Boden einer Leberverfettung mit schwerster Siderose der Leberparenchymzellen vor. Eine Verfettung des Leberparenchyms bestand in 3 der 6 Fälle.

Nur bei einem Patienten stand der Beginn des Steroiddiabetes in zeitlichem Zusammenhang mit einem akuten hepatitischen Schub (s.o.) und dem Auftreten von Dekompensationssymptomen (Ascites). In zwei weiteren Fällen ging den ersten Urinzuckerausscheidungen eine [illegible] der Transaminaseaktivitäten voraus.

Eine therapeutische Beeinflussbarkeit des Diabetes zeigte sich sowohl bei den beiden mit Insulin, als auch bei einem der beiden mit Silubin behandelten Fälle. Bei dem anderen bestand die Urinzuckerausscheidung trotz Silubin unverändert weiter. Bei den 3 durch die Therapie beeinflussten Fällen wurde, solange die Patienten unter Corticosteroidbehandlung standen, lediglich eine Verbesserung der diabetischen Stoffwechsellage erzielt, jedoch keine vollständige Normalisierung (s. z.B. Abb. 1). Bei dem mit Rastinon behandelten Patienten wurde der Rückgang der Urinzuckerausscheidung schon vor Einsetzen der Rastinontherapie erzielt durch Reduzierung der täglichen Prednisondosis von 15 mg auf 10 mg und durch Umsetzen der täglichen Glucoseinfusion auf Laevulose. Allerdings trat nach späterer Wiedererhöhung der Prednisondosis

auf 15 mg keine nennenswerte Glykosurie mehr auf, wahrend die Blutzuckerwerte mässig erhönt waren.

Bei 5 Patienten wurde die Corticosteroidtherapie bis zum Tag der Entlassung fortgeführt, sodass über die Rückbildung des Diabetes nach Absetzen der Nebennierenrindenpräparate in diesen Fällen nichts ausgesagt werden kann. Bei einem dieser Patienten, bei dem wahrend der Steroidbehandlung Glykosurien über 100 g in 24h beobachtet wurden, war der Urin bei späteren ambulanten Untersuchungen 3 und 7 Monate nach der Klinikentlassung zuckerfrei. Nur 1 Patient wurde noch 7 Wochen nach Absetzen des Prednisons stationär weiterbeobachtet. Schon während der letzten 3 Kurtage, an denen die Prednisondosis nur noch 5 mg täglich betrug, ging die Urinzuckerausscheidung bis auf eine geringe Restglykosurie zurück. Im Laufe der folgenden 14 Tage verschwand auch diese, und die Blutzuckerkontrollen ergaben Normalwerte (s. Abb. 1).

In Tabelle 3 sind die wesentlichen Daten der von uns untersuchten Steroiddiabetesfälle übersichtlich zusammengestellt.

Name	Geschlecht	Alter	Fam. Belastung	Vorausgeg. Kuren ohne Steroid-Diab.	Diagnose	Dauer bis Diabetesbeginn	Dosis bis Diabetesbeginn	Maximaler Blutzucker	Maximale Glucose-ausscheidung in 24h	Therapie	Zucker-Infusion	Rückbildung
T.H. 13/2533/59	männlich	58 J.	keine	keine	dekomp.atroph. Lebercirrhose	3 Tage	180 mg Prednison	250 mg %	96 g	Depot-Insulin 28-32 E	keine	+
K.H. 13/3314/60	männlich	59 J.	keine	keine	dekomp.atroph. Lebercirrhose	2 Tage	50 mg Prednison	222 mg %	nicht bestimmt	Diät	Laevulose 10%, 500,0	unbekannt
S.H. 13/870/60	männlich	50 J.	keine	1	dekomp.Laennec Lebercirrhose	2 Tage	90 mg Prednison	436 mg %	42 g	zeitweise Depot-Insulin 20 E	Laevulose 5%, 250.0	unbekannt
[illegible] 13/3118/61	männlich	40 J.	keine	keine	dekomp.atroph. Lebercirrhose	2 Tage	60 mg Prednison	270 mg %	38 g	Silubin	Glucose 5%, 300,0	unbekannt
[illegible] 13/4874/59	männlich	44 J.	keine	2	beginnende progrediente Lebercirrhose	20 Tage	405 mg Prednison	181 mg % (12 h)	80 g	Rastinon	2Tage Glucose, Laevulose 5%, 500,0	unbekannt
L.B. 13/1063/61	männlich	56 J.	keine	2	Fettcirrhose	10 Tage	360 mg Prednison	385 mg %	158 g	Silubin	Glucose 5%, 500,0	+
R.H. 13/3866/57	männlich	21 J.	keine	2	Panmyelopathie intercurrente Hepatitis	16 Tage	365 mg Prednison	241 mg %	42 g	Depot-Insulin 20 E	Glucose 5%, 500,0	+
H.A. 13/2873/59	weiblich	45 J.	keine	1	Panmyelopathie intercurrente Hepatitis	22 Tage	660 mg Prednison	408 mg %	74 g	Depot-Insulin 32 E	zeitweise Laevulose oral	+

Tabelle 3: Tabellarische Zusammenstellung der Befunde von 6 Fällen von Steroiddiabetes bei Lebercirrhose und 2 Fällen von Steroiddiabetes bei Panmyelopathie und intercurrenter Hepatitis.

Fallbeschreibung eines typischen Verlaufs.
T.H. (Kenn-Nr. 13/2533/1959) s.Abb. 1

58 jähriger Patient. Keine familiäre Belastung in Bezug auf Diabetes. Laparoskopisch gesicherte, noch fortschreitende, atrophische Lebercirrhose mit portaler Hypertension und Ascites. Leberfunktionsproben deutlich pathologisch verändert: Takata-Ara-Reaktion 40 mg $HgCl_2$, Weltmann-Band 8. R., Thymol-Trübungsreaktion +++, Gesamtbilirubin 3,2 mg%, direktes Bilirubin 1,2 mg%, Bromthalein Test 14,3 % Retention im Serum nach 45 Min. SGOT 76 Wroblewski Einheiten (WE). SGPT 23 WE. Keine Glucoseinfusionstherapie.

Erste Corticoidkur mit Prednison, Dauer 9 Tage, insgesamt 300 mg in absteigender Dosierung, begonnen mit 70 mg täglich. Am 3. Behandlungstag erste Urinzuckerausscheidung von 64 g. An den folgenden Tagen weiterer Anstieg bis 96 g/24 h. Keine Therapie. Ab 8.Tag, bei 10 mg Prednison täglich Rückgang der Glykosurie. Nach Absetzen des Prednisons nur noch geringe Restglykosurie. Blutzuckerwerte noch deutlich erhöht bis max. 250 mg%.

7 Tage Pause. Zweite Kur mit Prednison. Dosis: Erster Tag 60 mg. Reduzierung täglich um 10 mg bis 30 mg. Weiter 30 mg täglich für 18 Tage. Gleichzeitig Einleitung einer Insulintherapie: zunächst 20 E Depot-Insulin, nach 3 Tagen Erhöhung der Dosis auf 28 E Depot-Insulin.

Nach Beginn der Prednisonkur sofortiger Anstieg der Urinzuckerausscheidung zwischen 10 g und 25 g täglich. Diese Werte lagen durch die Insulintherapie diesmal deutlich niedriger

Abb.1: Typischer Verlauf eines Steroidstoßes bei L[illegible]cirrhose.(I.H. 13, 2533/59)

als während der ersten Kur. Blutzuckerspiegel bis 250 mg% erhöht.

Stufenweise Reduzierung der Prednisondosis um 5 mg alle 3 Tage. Parallel dazu Rückgang der Glykosurie. In den letzten-Tagen, bei 5 mg Prednison täglich, konnte die Insulintherapie abgesetzt werden. Noch geringe Restglykosurie für weitere 14 Tage nach Absetzen des Nebennierenrindenpräparates.Danach blieb der Urin des Patienten zuckerfrei.

Im Rahmen dieser Untersuchung über die Bedeutung einer Leberparenchymschädigung als bedingendes Moment für die Entstehung eines Steroiddiabetes verdienen zwei Fälle, bei denen dieser Zusammenhang besonders deutlich zum Ausdruck kommt, besondere Beachtung. Bei diesen Patienten, die beide wegen einer Panmyelopathie mit Corticosteroiden behandelt wurden, trat ein Diabetes genau zu dem Zeitpunkt auf, als intercurrent eine Hepatitis hinzukam.

Beschreibung der Fälle:
R.H. (Kenn-Nr. 13/3866/1957) s.Abb. 2

Der 21 jährige Patient litt an einer Panmyelopathie. In seiner Familie war ein Diabetes nicht bekannt. Zwei vorangehende Prednisonkuren im Jahre 1957 ohne Diabetessymptome. Während der ersten Kur wurden in 158 Tagen insgesamt 4,85 g Prednison, in Einzeldosen zwischen 40 mg und 20 mg, und während der zweiten Kur von 20 Tagen 425 mg Prednison verabreicht.

Bei der dritten Klinikaufnahme im Januar 1958 erkrankte der Patient an einer Inoculationshepatitis (Gesamtbilirubin 6,9 mg%, direktes Bilirubin 4,9 mg%). Behandlung mit Prednisongaben, täglichen Glucoseinfusionen und anderen Medikamenten. Zunächst 7 Tage 15 mg Prednison täglich, danach 20 mg. Nach 14 Tagen wurde die Dosis auf 50 mg täglich erhöht. 2 Tage nach dieser Erhöhung trat erstmals eine Urinzuckerausscheidung von 39 g in 24 Stunden auf. Nach sofortiger Reduzierung der Prednisondosis auf 20 mg täglich zunächst rascher Rückgang der Glykosurie. 14 Tage später jedoch auch unter dieser Dosierung (20 mg) starke Urinzuckerausscheidung. Trotz Insulingaben von 20 E Depot-Insulin schied der Patient bis zu 42 g Zucker täglich aus. Leichte Besserung der Glykosurie einhergehend mit einem allmählichen Rückgang des Serumbilirubinspiegels und einer Reduzierung der täglichen Prednisonmenge auf 15 mg, sodass die Insulindosis stufenweise auf 8 E erniedrigt werden konnte. Weiterer Rückgang der Zuckerausscheidung nach Absetzen der täglichen Glucoseinfusionen. Inzwischen hatte sich auch der Serumbilirubinspiegel wieder normalisiert. Fortbestand für weitere 4 Wochen noch eine leichte Restglykosurie bis max. 4 g/Tag. Die Prednisontherapie wurde bis zur Entlassung beibehalten (15 mg). Im Harn konnten zuletzt höchstens noch Spuren von Zucker nachgewiesen werden. Die Blutzuckerwerte waren noch immer mässig erhöht.

In diesem Fall haben mehrwöchige Prednisonkuren bis zu Tagesdosen von 40 mg allein keinen Steroiddiabetes hervorgerufen. Erst nach Eintreten einer Leberparenchymschädigung in Form einer Inoculationshepatitis trat unter der Predni-

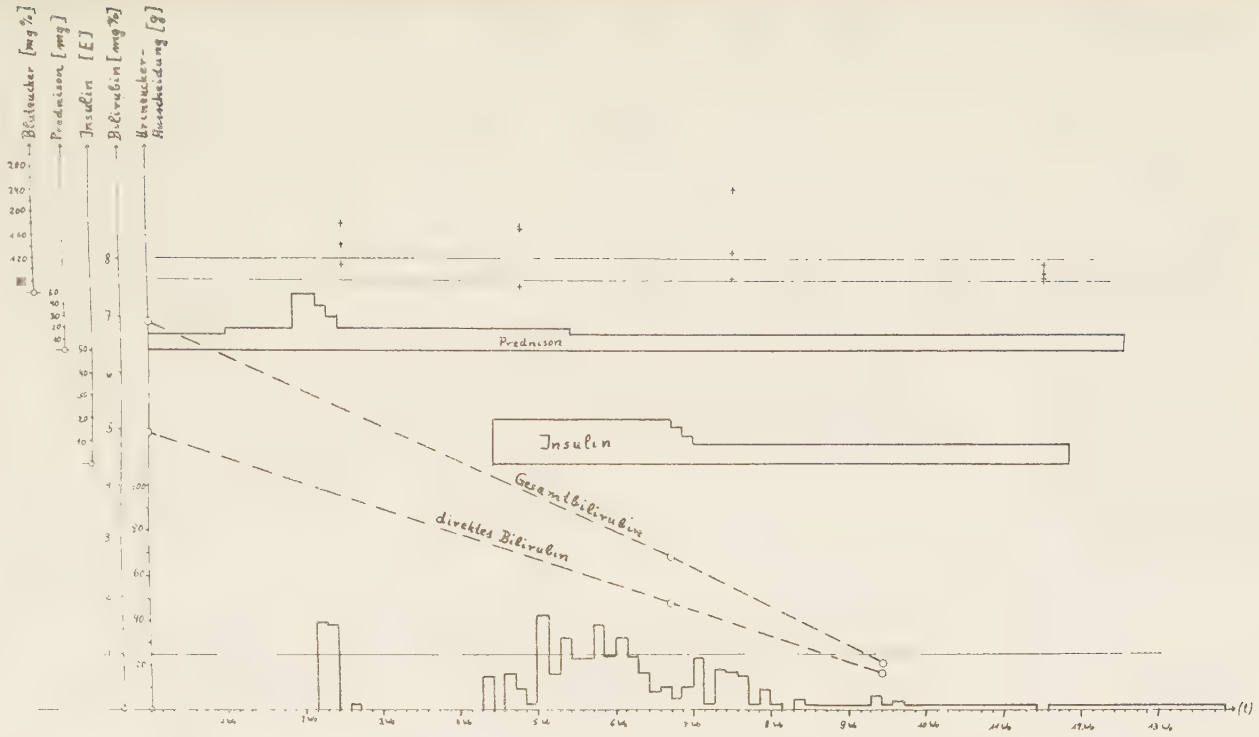

Abb.2: Steroiddiabetes bei Panmyelopathie und intercurrenter Hepatitis.(R.H.13/3866/57)

sonbehandlung ein Steroiddiabetes auf, dessen Schweregrad abhing von der verabreichten Prednisondosis und vom Grad der entzündlichen Veränderungen in der Leber. Auch die täglichen Glucoseinfusionen scheinen sich in diesem Fall verstärkend auf die Urinzuckerausscheidung ausgewirkt zu haben.

R.A. (Kenn-Nr. 13/2873/1959) s. Abb. 3

Die 45 jährige Patientin litt an einer Panmyelopathie. Keine familiäre Belastung in Bezug auf Diabetes. Erste Prednisonkur 1959, wobei 18 Tage lang 30 mg Prednison täglich verabreicht wurden, ohne dass Diabetessymptome auftraten.

Wiederaufnahme im Oktober 1959. Es bestand eine starke Anämie (Hb 3,5g%, Ery 1,1 Mill.). Ausserdem war die Patientin an einer Hepatitis erkrankt (Gesamtserumbilirubin 5,4 mg%, direktes Bilirubin 2,5 mg%, starke Bilirubin- und Urobilinogenausscheidung im Urin, Serum Fe 264 Gamma %, Serum Cu 218 Gamma %. Stark pathologische Serumfermentaktivitäten, SGOT 189 WE, SGPT 491 WE. Bromthalleinretention im Serum 38 % nach 45 Min.) Therapie: Bluttransfusionen, keine Glucoseinfusionen. Am 5. Tag nach der Aufnahme Einleitung einer Prednisonbehandlung in einer Dosierung von 30 mg täglich. Am 3. Tag nach Beginn der Steroidverabreichung vorübergehend leichte Glykosurie, die nach 2 Tagen wieder verschwand.

3 Wochen nach Beginn der Prednisontherapie weiterer Anstieg der Serumfermentaktivitäten auf SGOT 453 WE, SGPT 661 WE. Jetzt plötzlich starke Zuckerausscheidung im Urin bis max.

74 g taglich. Blutzuckertagesprofil: 8^h 170 mg%, 12^h 162 mg%, 16^h 288 mg%. Erst nach Reduzierung der Prednisondosis von 30 mg auf 10 mg täglich ging die Glykosurie im Laufe einer Woche zurück. Rückgang der Hyperglykämie auf 100 bis max. 165 mg%. Da die erhöhten Serumfermentaktivitäten fortbestanden, wurde nach 20 Tagen die Prednisondosis erneut auf 50 mg täglich gesteigert. Nüchternblutzucker bereits am 2. Tag danach 408 mg%. Sofort wurde eine Insulintherapie mit 32 E Depot-Insulin täglich eingeleitet. Jetzt Infusionstherapie mit Laevulose. Blutzuckerwerte jetzt im allgemeinen um 200 mg% bis max. 273 bei normalem Nüchternblutzuckerspiegel unter 100 mg%. Urinzuckerausscheidung während der 4-wöchigen Dauer der hoch dosierten Prednisonverabreichung unter Insulintherapie im allgemeinen zwischen 10 und 25 g täglich.

Nach Normalisierung der Serumfermentaktivitäten (SGOT 19 WE, SGPT 13 WE, Serumbilirubin 0,69 mg%, direktes Bilirubin negativ, Urobilinogen im Urin in Kälte negativ) stufenweise Reduzierung der Prednisondosis und des Insulins. Eine massige Glykosurie zwischen 10 und 25 g täglich und einer Hyperglykämie bis max. 200 mg% bleiben zunächst bestehen. Erst bei 10 mg Prednison täglich wird der Urin bis auf einige wenige Proben, in denen noch Spuren gefunden werden, zuckerfrei und bleibt so nach Absetzen des Steroidpräparates.

Auch hier war die Abhängigkeit der Schwere des Steroiddiabetes von der verabreichten Prednisondosis und vom Grad der entzündlichen Veränderungen in der Leber zu erkennen.

Zusammenfassend hervorzuheben ist die Tatsache, dass bei beiden Patienten vorangehende Prednisonkuren bis zu Tagesdosen

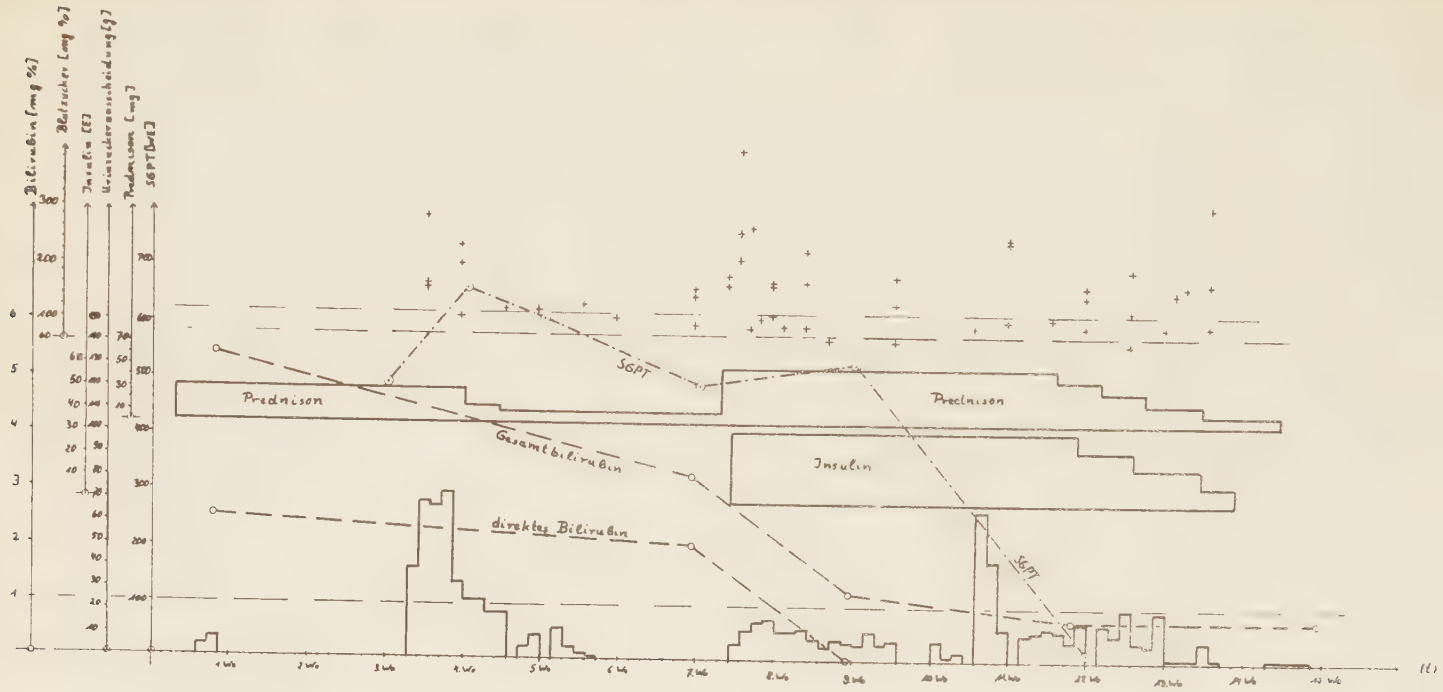

Abb.3: Steroiddiabetes bei Panmyelopathie und intercurrenter Hepatitis (R.A.13/2873/59).

von 40 mg bzw. 30 mg durchgeführt wurden, ohne dass eine Dekompensation des Kohlenhydratstoffwechsels in Erscheinung trat, und dass erst nach Hinzukommen einer Leberschädigung in Form einer Hepatitis ein Steroiddiabetes zum Ausbruch kam, dessen Schweregrad in Korrelation zu den entzündlichen Veränderungen in der Leber stand.

Diskussion

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen zeigen, dass bei der Corticosteroidbehandlung von Lebercirrhosen - aber auch von akut entzündlichen Lebererkrankungen, wie die beiden zusätzlich angeführten Fälle von intercurrenter Hepatitis demonstrieren - ein Steroiddiabetes gehäuft auftritt.

In unserem Untersuchungsgut beobachteten wir das Auftreten eines Steroiddiabetes bei 6 von 69 - das ist in 8,7 % - der mit Glucocorticoiden behandelten Patienten mit Lebercirrhose, während wir bei der gleichen Zahl ebenfalls mit Corticosteroidpräparaten behandelten, lebergesunden Patienten in keinem Fall eine solche Komplikation sahen. Trotz der relativ geringen Zahl von Fällen erscheint uns diese eindeutige, statistisch signifikante Häufung bei Leberkranken sehr beachtenswert, wenngleich sie eine endgültige Aussage über die Häufigkeit noch nicht zulässt.

In einer früheren Untersuchung an der Freiburger Medizinischen Universitätsklinik über die Corticosteroidtherapie bei Lebercirrhosen (26, 75) wurde bei 6 von 40 Fällen (15 %) während der Steroidbehandlung eine Glykosurie beobachtet.

Zusammengefasst wurde also im Krankengut der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg in 12 von 109 mit Corticosteroiden behandelten Fällen von Lebercirrhose - das ist in 11 % -, das Auftreten eines Steroiddiabetes festgestellt. Nach übereinstimmender Aussage mehrerer Autoren beträgt die Häufigkeit des Steroiddiabetes in Statistiken, die sämtliche mit Corti-

costeroidpräparaten behanddlten Patienten umfassen, unter 1 % (61, 67). BOOKMAN (12) sah bei einem grossen Krankengut von mehr als 500 Fällen ebenfalls in weniger als 1 % das Auftreten eines Steroiddiabetes.

Neuerdings berichtet BOCK (9) über eine wesentlich höhere Steroiddiabeteshäufigkeit. Er beobachtete unter 169 mit Corticosteroiden behandelten Fällen in 11 % das Neuauftreten eines Diabetes. Die mittleren Tagesdosen dieser Statistik schwanken stark; z.T. betrugen sie mehr als 100 mg, in der Mehrzahl der Fälle lagen sie jedoch unter 50 mg (bezogen auf Prednisolon). Ausgehend von der Feststellung, dass bei 54 % dieser Steroiddiabetiker eine Leberschadigung als bewiesen angesehen werden konnte, wird auch von BOCK besonders hervorgehoben, dass alle Arten von Leberparenchymschäden zum Steroiddiabetes prädestinieren. In diesem Kollektiv befinden sich auch zahlreiche Fälle, die mit wesentlich höheren Steroiddosen behandelt wurden, als die unseres Untersuchungsgutes.

In einer früheren Veröffentlichung desselben Autors (10) wird in einer zusammenfassenden Statistik der Literatur unter 2672 mit Corticosteroiden therapierten Rheumatikern und Kollagenosekranken ebenfalls eine Steroiddiabeteshäufigkeit von 1 % angegeben.

Wesentlich häufiger sahen sowohl SIEDE als auch LINDNER das Auftreten eines Steroiddiabetes bei der Corticosteroidbehandlung von akuten Hepatitiden. SIEDE (79) beobachtete diese Komplikation bei 25,7 % von 140 Fällen, wobei eine deutliche Abhängigkeit von der Glucocorticoiddosierung bestand. Einige

der von SIEDE als Steroiddiabetes gewerteten Fälle sind sicher als renale Glykosurien anzusehen, sodass der Prozentsatz an echten Steroiddiabetesfällen hier doch etwas niedriger anzusetzen ist. Wie aus Tabelle 4 hervorgeht, sind in diese Statistik auch einige Fälle einbezogen, die mit sehr hohen Prednisondosen von 500 mg in den ersten 5 Tagen behandelt wurden. LINDNER (59) sah bei der Dexamethasonbehandlung von Hepatitikern einen Steroiddiabetes sogar in 36 % seiner Fälle. Unter 28 Fällen von Lebercirrhose, die in 12 Tagen mit 300 mg Prednison behandelt wurden, beobachtete WILDHIRT (93) in 2 Fällen das Neuauftreten eines Steroiddiabetes und weitere 2 mal die Verschlechterung eines schon bestehenden Diabetes. Auch GROS (41) erwähnt, dass ein Steroiddiabetes bei Lebercirrhotikern offensichtlich häufiger auftritt als bei Lebergesunden. Diese Angaben stimmen gut mit dem von uns beobachteten gehäuften Auftreten des Steroiddiabetes bei Lebercirrhotikern überein.

Es stellt sich nun die Frage, ob die Schädigung des Leberparenchyms für diese ungewöhnlich häufige Stoffwechselentgleisung unter der Corticosteroidbehandlung von Lebercirrhosen verantwortlich zu machen ist, oder ob noch weitere Erklärungsmöglichkeiten zu berücksichtigen sind.

Folgende pathogenetische Mechanismen müssten zuvor ausgeschlossen werden: a) eine Erniedrigung der Nierenschwelle für Glucose durch die Nebennierenrindenpräparate, welche durch eine renale Glykosurie einen Diabetes vortäuscht, b) eine zu hohe Dosierung des Corticosteroidpräparates, die auch schon bei Normalpersonen eine Glykosurie und Blutzucker-

erhöhung bewirkt, c) ein verminderter Abbau der Glucocorticoide durch die geschädigte Leber, wodurch ein höherer Corticoidspiegel resultieren würde, d) die bei Leberzirrhose allgemein durchgeführte Infusionstherapie mit Zuckerlösungen.

a) Das Problem der renalen Glykosurie

Über die Erniedrigung der Nierenschwelle für Glucose durch die Einwirkung von ACTH und Cortison wird von mehreren Autoren berichtet (55, 90, 72, 38). Beiläufige Erwähnung findet dieses Phänomen in zahlreichen Arbeiten über die Wirkungsweise der Nebennierenrindenhormone (61, 12, 93, 43, 44). Beides, sowohl eine Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate (30, 46) als auch eine Beeinträchtigung der Tubulusfunktion durch ACTH und Cortison (47, 90) wurden beschrieben. Neuere Untersuchungen von FROESCH u.Mitarb. (38), bei denen die spezifische enzymatische Methode zur Bestimmung der "wahren Glucose" in Blut und Urin angewandt wurde, haben gezeigt, dass die maximale tubuläre Rückresorptionsfähigkeit durch Glucocorticoide nicht signifikant vermindert ist. Sie fanden jedoch eine gesteigerte glomeruläre Filtrationsrate, die, zusammen mit der gestörten Kohlenhydrattoleranz, bei einmaliger Verabreichung von 100 mg Prednison, für die Glykosurie verantwortlich gemacht wird. Von einer durch Glucocorticoidwirkung verursachten renalen Glykosurie kann jedoch nur dann gesprochen werden, wenn gleichzeitig normale Blutzuckerwerte bestehen. RECKENDORF (72) berichtet über eine Erniedrigung der Nierenschwelle für Glucose durch Corti-

sen um durchschnittlich 86 mg%. Da diese Senkung der Nierenschwelle jedoch bei Blutzuckerwerten zwischen [illegible]00 mg% und [illegible]00 mg% beobachtet wurde, die weit über der Schwelle der normalen Niere liegen, kann aufgrund dieser Ergebnisse nicht von einer tatsächlichen Erniedrigung gesprochen werden.

Bei sämtlichen in unserer Untersuchung als Steroiddiabetes gewerteten Fällen bestand gleichzeitig eine erhebliche Hyperglykämie, die weit über dem normalen Schwellenwert der Niere lag. Ein renaler Mechanismus kann so zwar zusätzlich eine verstärkende Wirkung auf die Urinzuckerausscheidung ausgeübt haben, doch bestand bei den von uns beschriebenen Fällen eindeutig eine diabetische Stoffwechsellage. 3 Fälle mit renaler Glykosurie wurden zusätzlich zu den [illegible] Steroiddiabetesfällen bei den Cirrhotikern und 6 Fälle bei der Kontrollgruppe beobachtet. Auch bei einem unserer Lebercirrhotiker mit einer leichten vorübergehenden Glykosurie wurden gleichzeitig mehrmals Blutzuckerkontrollen durchgeführt, deren normaler oder nur mässig erhöhter Ausfall bis max 150 mg% [illegible] darauf hinweist, dass für diese sporadischen Glykosurien eine erniedrigte Nierenschwelle durch Corticosteroidwirkung verantwortlich sein kann. Daher wurde dieser Fall nicht als Steroiddiabetes bewertet. [illegible] ([illegible]) beschreibt ebenfalls solche vorübergehenden Glykosurien ohne Erhöhung des Blutzuckerspiegels bei prednisonbehandelten Lebercirrhosen als typische Glucocorticoidwirkung, ohne ihnen besondere diagnostische Bedeutung beizumessen.

b) Die Frage der Dosis

Wie Tierversuche zeigen, ist das Auftreten eines Steroiddia-

betes bei verschiedenen Spezies abhängig von der Dosis des verabreichten Steroids. HAUSBERGER (43) stellte fest, dass Meerschweinchen z.B. nur dann eine Hyperglykämie und Glykosurie entwickeln, wenn mindestens 16 mg Cortison pro kg Körpergewicht täglich gegeben wurden. Bei niedriger Dosierung trat keine Glykosurie auf. Tierexperimentelle Befunde lassen sich zwar nicht direkt auf die Verhältnisse beim Menschen übertragen (22, 1), da die physiologischen Reaktionen verschiedener Spezies deutliche Unterschiede aufweisen, doch können mit Vorbehalten immerhin gewisse Parallelen zu den Vorgängen beim Menschen gezogen werden. Eine zunehmende Häufigkeit des Steroiddiabetes mit der Höhe der Tages - und der Gesamtdosis wurde auch beim Menschen beobachtet (79,9). Diese Abhängigkeit geht aus Tabelle 4 hervor, die einer Arbeit von SIEDE (79) entnommen wurde. In unserer Untersuchung lagen die verabreichten Dosen zwischen 15 und 80 mg Prednison, wobei im allgemeinen über 30 mg nur im Rahmen des eingangs beschriebenen Kurschemas in täglich absteigender Dosierung verabfolgt wurden. Nach WEST (92) und [illegible] entsprechen in ihrer Glucocorticoidwirkung 100 mg Cortison = 80 mg Hydrocortison = 25 mg Prednison bzw. Prednisolon. Bei einem durchschnittlichen [illegible] wurden [illegible] Cortison verordnet, die pro kg Körpergewicht [illegible] zwischen 1,1 mg und 5,5 mg Cortison, wobei für längere Zeit im allgemeinen nicht mehr als 2,5 mg pro kg Körpergewicht verordnet wurden. Da bei keinem der 69 Kontrollfälle unter dieser Dosierung, die hier im Durchschnitt eher noch etwas [illegible] wurden, dass [illegible]

rung noch keinen Steroiddiabetes auslösen, wenn nicht eine diabetische Prädisposition vorhanden ist. Hierfür spricht auch die schon mehrfach erwähnte geringe Steroiddiabeteshäufigkeit in grösseren Statistiken (61, 67, 12, 10).

Prednisondosis in den ersten 5 Behandlungstagen	Gesamtzahl der so behandelten Fälle	Steroiddiabetes Fälle	%
bis 105 mg	30	1	3,3
110 - 195 mg	39	4	10,3
200 - 300 mg	64	24	37,5
500 mg	7	7	100,0

Tabelle 4: Beziehung zwischen Prednisondosis und der Häufigkeit des Steroiddiabetes bei Hepatitiskranken. (Nach SIEDE, 79).

c) Die Frage eines gestörten Steroidabbaus

Die Leber spielt im Stoffwechsel der Nebennierenrindenhormone eine wichtige Rolle. Zahlreiche Autoren weisen darauf hin, dass Leberschädigungen eine Störung im Abbau dieser Hormone verursachen. CONN und Mitarb. (20) zeigten, dass die 17 - Ketosteroidausscheidung im Urin bei Leberkranken nach Verabreichung von 11-Desoxy-17-hydroxycorticosteron im Vergleich zu Normalpersonen deutlich vermindert ist. Sie zogen daraus den Schluss, dass die geschädigte Leber nicht imstande ist, in normalem Umfang eine Transformation von Steroiden der Nebennierenrinde in 17-Ketosteroide zu bewirken. Bei Untersu-

chungen an isoliert perfundierten, experimentell cirrhotischen Rattenlebern fanden MÜLLER und AXELROD (62) einen sehr viel langsameren Abbau des Cortisons als bei gesunden Lebern. Es wurden hierbei von der cirrhotischen Leber neben den üblichen Abbauprodukten auch solche gebildet, die in der normalen Leber nicht entstehen. Zahlreiche Autoren fanden übereinstimmend, dass bei Lebererkrankungen die Clearancerate für Hydrocortison aus dem Blutplasma signifikant verringert ist, und somit der Abbau des Hydrocortisons nach intravenöser Infusion im Vergleich zu Normalpersonen stark verzögert abläuft (17, 31, 14, 4, 64, 39, 65). Diese Verzögerung des Hydrocortisonabbaues weist eine deutliche Korrelation zum Grad der Leberschädigung, gemessen an der Bromthaleinretention nach 45 min, auf (31, 14). TOMKINS und ISSELBACHER (87, 88) wiesen in der Rattenleber ein spezifisches Ferment nach, das die Reduktion der Delta 4-Bindung des Hydrocortisons bewirkt, jedoch nur auf die Delta 4-Bindung anderer Steroide ohne Effekt ist. Durch ein zweites, weniger spezifisches Enzym soll die weitere Reduktion des aus der ersten Reaktion entstandenen Dihydrohydrocortisons zu Tetrahydrohydrocortison erfolgen (84). Auch STREETEN (84) betont die Substratspezifität der bei der Hydrierung der Nebennierenrindenhormone wirksamen Enzyme. Die Plasmaclearance für durch intravenöse Infusion verabreichtes Tetrahydrocortison zeigte bei Leberkranken und normalen Personen jedoch keine Unterschiede (31, 14, 65). Diese Befunde zeigen, dass bei Leberschädigungen die Reduktion des Hydrocortisons zu seinen reduzierten Stoffwechselprodukten gestört ist. Die Konjugation reduzierten Cortisols mit Glucuronsäure hingegen ist bei Leberkranken nicht beeinträch-

tigt (31). In Übereinstimmung hiermit konnten BECK (6) und KÜHN (58) mit Hilfe der Mentholbelastung zeigen, dass bei der anikterischen Lebercirrhose keine Beeinträchtigung der Glucuronidbildung besteht. Die hierfür verantwortlichen Fermentsysteme sind auch bei dekompensierten Lebercirrhosen voll leistungsfähig. Über entsprechende Befunde berichtet auch RUPPERT (73).

PETERSON und Mitarb. (65) weisen darauf hin, dass diese Abbaustörung bei Leberschadigungen für das Hydrocortison spezifisch sein soll. Sie fanden nämlich eine gegenüber Normalpersonen nur sehr gering verzögerte Plasmaclearance für Cortison und Corticosteron bei den meisten ihrer Patienten mit Lebercirrhose.

Da die meisten unserer Patienten mit Prednison behandelt wurden, interessiert hier vor allem die Frage, ob durch eine Leberschädigung auch der Abbau dieses synthetischen Corticoids gestört ist, oder ob die Einführung der Doppelbindung zwischen C_1 und C_2 auch schon die gesunde Leber ausserstande setzt, diese Verbindung entsprechend den genuinen Nebennierenrindenhormonen zu verändern und zur Ausscheidung zu bringen. Ohne auf die Frage näher einzugehen, ob beim Abbau von Prednisolon bzw. Prednison zunächst die Doppelbindung zwischen C_1 und C_2 abgesättigt (29) oder ob das Hormonpräparat unverändert durch die Fermentsysteme der Leber denselben Veränderungen unterworfen wird wie die entsprechenden genuinen Nebennierenrindenhormone Cortison und Cortisol (74), kann wohl gesagt werden, dass beim Abbau und bei der Eliminierung der Delta 1-17OH-Corticosteroide im Wesentlichen keine grundsätzlich anderen Wege beschritten werden als bei den 17OH-Corti-

costeroiden. Es bestehen lediglich quantitative Unterschiede.

Nach SANDBERG(74) ist die grössere klinische Wirksamkeit der Delta 1-17OH-Corticosteroide einem langsameren Stoffwechsel von unkonjugiertem, nicht reduziertem, "biologisch aktivem" Steroid zuzuschreiben. Entsprechend fand er nach Verabreichung von Prednisolon mit einem Anteil von 10 % eine 5mal grössere Urinausscheidung an freiem, unverändertem Hormon als beim Cortisol. Die Halbwertszeit des Prednisolons im Plasma ist mit 192 ± 10 min (29) gegenüber der des Cortisols, die von ENGLERT (31) mit 112 ± 5 min und von PETERSON (65) mit 114 ± 6,5 min angegeben wird, deutlich verlängert. Auch der Weg über die 17-Ketosteroidbildung ist beim Abbau der Delta 1-17OH-Corticosteroide deutlich eingeschränkt (74).

NUGENT und Mitarb. (64) zeigten, dass Lebererkrankungen nur eine sehr geringe Verlängerung der Plasmahalbwertszeit nach intravenöser Verabreichung von Prednisolon bewirken, im Gegensatz zu Hydrocortison, für das auch sie eine deutliche Abbauverzögerung feststellten. Die Leber spielt nach Ansicht dieser Autoren im Abbau des Prednisolons nach intravenöser Verabreichung eine geringere Rolle als beim Hydrocortison. Im Widerspruch hierzu fand KARL (52) nach intravenöser Belastung mit Prednisolon (25 mg) bei 4 Lebercirrhotikern eine deutlich verzögerte und erhöhte - 13,2 % bis 18,5 % gegenüber 10 % bei Normalpersonen - Ausscheidung von freiem, biologisch aktivem 17OH-Corticosteroid. Es schloss daraus, dass Prednisolon, dessen Abbau schon normalerweise gegenüber Cortisol deutlich gehemmt ist, bei Lebererkrankungen vermehrt als unverestertes Hormon im Plasma kreist. Dass die Leber

bei oraler Verabreichung von Prednisolon einen gewissen Einfluss auf den Abbau des freien Hormons haben kann, zeigen auch Versuche am Hund, bei denen nach Anlegen einer Eckfistel höhere Blut-17OH-Corticosteroidspiegel gefunden wurden als bei normalen Tieren (32).

Über die Bedeutung der Leberschädigung für den Abbau der Delta 1-17OH-Corticosteroide bestehen somit noch widersprechende Auffassungen. Vieles spricht jedoch dafür, dass Leberparenchymschädigungen in ähnlicher Weise wie beim Cortisol eine Verzögerung im Abbau des Prednisons zur Folge haben können. Eine wesentliche Kumulation des Hormons im Blut ist [illegible] nicht zu erwarten. Gegenüber Normalpersonen muss lediglich mit einem leicht erhöhten Plasmaspiegel gerechnet werden, der aber zum Teil oder ganz durch eine stärkere Hemmung der Eigenproduktion an Nebennierenrindenhormonen ausgeglichen wird (Rückkoppelungsmecnanismus).

d) Die Frage der Zuckerinfusionen

Von den 6 Patienten unserer Untersuchung, bei denen ein Steroiddiabetes auftrat, hatten nur zwei tägliche Glucoseinfusionen bekommen. Bei einem Patienten wurden die Glucoseinfusionen zwei Tage nach Einsetzen der Glykosurie auf Laevulose umgestellt. Obwohl die Zuckerausscheidung anschliessend etwas geringer war, bestand hier die diabetische Stoffwechsellage weiter und besserte sich erst deutlich nach Reduzierung der Steroiddosis auf 10 mg täglich. Zwei Patienten wurden mit Laevuloseinfusionen behandelt und bei einem wurde ganz auf Zuckerinfusionen verzichtet. Da Laevulose auf anderem Wege als Glucose verwertet wird und die Utilisation der Lae-

vulose in der kranken Leber im Gegensatz zur Glucose kaum gestört ist (35), kann der Fructosetoleranztest bestenfalls in zwei der sechs Fälle eine gewisse Bedeutung zugemessen werden. Eine wesentliche Rolle kommt ihr jedoch sicher nicht zu, da die Mehrzahl der Leberkranken der Freiburger Klinik mit Glucoseinfusionen behandelt werden, ohne dass hierdurch gehäufte Glykosurien auftreten.

Die im Vorangehenden diskutierten Befunde können die Tatsache, dass die Steroiddiabeteshäufigkeit bei Lebercirrhotikern etwa 10 mal höher liegt als bei Lebergesunden, nicht ausreichend erklären. Es liegt vielmehr nahe, in diesem Befund einen Hinweis dafür zu sehen, dass die Lebercirrhose in einem hohen Prozentsatz eine latente diabetische Stoffwechsellage einschliesst, die durch die Steroidmedikation manifest wird. Dass durch Glucocorticoide in der Tat latente bzw. subdiabetische Stoffwechsellagen aufgedeckt werden können, zeigen, wie schon einleitend kurz erwähnt, die Versuche von CONN und Mitarb. (14, 34, 35) bei stoffwechselgesunden Verwandten von Diabetikern mit Hilfe eines Cortison-medikamentierten Glucosetoleranztestes. Sie fanden bei 259 Versuchspersonen mit normalem Glucosetoleranztest in 25 % einen pathologischen Ausfall des Cortison-Glucosetoleranztestes. Nach 4 Jahren waren bereits 13 % der bis dahin nachuntersuchten Personen dieser Gruppe an einem manifesten Diabetes erkrankt. Aus Tierexperimenten berichtet ZUCKER (97), dass mit unterschwelligen Alloxandosen bei Kaninchen ein bis zu 15 Wochen anhaltender Subdiabetes erzeugt werden konnte, der mit normaler oder nur vorübergehend leicht pathologischer Glucosetoleranzkurve einher-

ging und erst nach zusätzlicher Verabreichung von Nebennierenrindenextrakten signifikante Störungen der Glucosetoleranz zeigte.

CREUTZFELDT (23, 24, 25) erörtert 3 pathogenetische Wege, die eine herabgesetzte Glucosetoleranz beim Lebercirrhotiker zu erklären vermögen.

1) Direkte Pankreasschädigung

Zunächst kommt eine direkte Schädigung des Inselorganes durch dieselbe Noxe, die die Lebererkrankung hervorruft, bzw. durch die häufig vorhandene portale Stauung in Frage. Das klassische Beispiel für eine gleichzeitige Schädigung von Leber und Pankreas stellt die Hämochromatose dar, welche häufig mit einem Diabetes einhergeht. Die Möglichkeit der Beteiligung der Bauchspeicheldrüse bei der akuten Virushepatitis wird von einigen Autoren bejaht (30, 45, 46). Dieser Auffassung muss entgegengehalten werden, dass WILDENMANN (31) bei der Obduktion von 69 an einer tödlich verlaufenen Hepatitis Verstorbenen nur in einem Fall eine interstitielle Pankreatitis und in 5 weiteren Fällen vereinzelte Fettgewebsnekrosen fand. CREUTZFELDT und WIDMANN (27) führten Funktionsprüfungen des exokrinen Pankreas mit Hilfe des Äther-Mecholyltestes durch und stellten bei 18 von 19 untersuchten Kranken mit akuter Hepatitis Normalwerte und nur in einem Fall eine ungenügende Diastaseproduktion fest. Sie schliessen daraus, dass das Pankreas bei der Virushepatitis in der Regel nicht in Mitleidenschaft gezogen wird.

Bei der Lebercirrhose jedoch wurden von zahlreichen Autoren

übereinstimmend Befunde erhoben, aus welchen hervorgeht, daß in einem hohen Prozentsatz eine gleichzeitige Pankreasschädigung vorliegt (3, 54, 42 u.a.). So fanden BARR und SOMMERS (3) bei der histologischen Untersuchung des Pankreas von Lebercirrhotikern in 46 % Veränderungen im Sinne einer Pankreassklerose und in 15 % eine chronische Pankreatitis. Auch klinische Funktionsprüfungen deckten bei Lebercirrhotikern häufig eine Einschränkung der Fermentproduktion des exokrinen Pankreas auf. GULZOW (42) stellte bei 4 von 8 atrophischen Lebercirrhosen einen pathologischen Ausfall des Mecholyl-Vogantestes fest. In einer grösseren Untersuchungsreihe wiesen CREUTZFELDT und Mitarb. (27, 25) mit Hilfe des Äther-Mecholyltestes bei bisher 35 untersuchten Fällen von bioptisch gesicherter Lebercirrhose in 40 % eine Schädigung des exokrinen Pankreas nach.

Eine Funktionseinschränkung des exkretorischen Pankreas läßt allerdings noch keine Rückschlüsse auf die Funktionstüchtigkeit des Inselgewebes zu.

Eine weitere Beobachtung muss in diesem Zusammenhang noch erwähnt werden. CARONE und LIEBOW (16) fanden bei der Autopsie von 54 Patienten, die vor ihrem Tod mit Corticosteroiden behandelt wurden, in 16 Fällen eine Pankreatitis. Auch MADDOCKS (50) sah bei [illegible] mit Nebennierenrindenpräparaten [illegible] pankreatitiden. Erwähnt werden eine Mitteilung von CASH (1959) über einen Fall von rheumatischer Polyarthritis, der mit Cortison in Dosen zwischen 37,5 mg und 75 mg täglich behandelt worden war und im Coma diabeticum verstarb. Bei der Obduktion wurden hier die Zeichen einer akuten Pankreatitis mit typischen Fettgewebsnekrosen gefunden. Diese

Befunde weisen darauf hin, dass auch die Corticosteroidtherapie selbst der Entstehung eines Diabetes Vorschub leisten kann.

Eine Schädigung des Pankreas [illegible] kann, sofern hierdurch auch ein Teil der Langerhans'schen Inseln mitbetroffen wird, eine Herabsetzung der funktionellen Reserve der Beta-Zellen bedeuten. Hierfür sind hinweise die oben erwähnten Versuche von ZUCKER (97), welche zeigen, dass auch eine unterschwellige Alloxandiabetes bei Inselzellen bei Kaninchen die Tiere für den einsetzenden Effekt der Nebennierenrinde empfänglicher macht. Es ist anzunehmen, dass sich dieser Mechanismus nur auswirken kann, wenn ein grösserer Teil des Pankreas ausfällt. KALK (51) sieht in der Mitschädigung des Pankreas eine ausreichende Erklärung für die Komplikationsfälle, bei denen die Lebercirrhose dem Diabetes vorausgeht. Nach der Auffassung von CREUTZFELDT (16) kann die Pankreasbeteiligung nur in einem gewissen Prozentsatz als Ursache einer diabetischen Stoffwechsellage beim Lebercirrhotiker angesehen werden. Als echter "Leberdiabetes" können solche Fälle allerdings nicht mehr bezeichnet werden.

Auch neuere Untersuchungen von CREUTZFELDT und Mitarb.(28) mit Hilfe des Tolbutamidtestes zeigen, dass bei der häufig nachzuweisenden latenten diabetischen Stoffwechsellage des Lebercirrhotikers eine Unterfunktion der Langerhans'schen Inseln nur bei einigen Fällen eine Rolle spielen kann. Im Gegensatz zu dem bei fast der Hälfte der untersuchten Patienten auf eine Störung der Kohlenhydratassimilation hin-

weisenden Glucosetoleranztest und dem noch häufiger pathologischen Insulintest fanden sie bei der intravenösen Belastung mit Tolbutamid in 85 % einen normalen Blutzuckerabfall. Nur 5 der 33 untersuchten Fälle (15 %), darunter 2 Fälle von Hämochromatose ohne Diabetes, reagierten mit einer verminderten Blutzuckersenkung auf die Tolbutamidinjektion. Da die Initialphase der Sulfonylharnstoffwirkung vorwiegend durch eine Stimulierung der endogenen Insulinproduktion zu erklären ist, zeigen diese Ergebnisse, dass bei der Lebercirrhose die Inselfunktion in der überwiegenden Zahl der Fälle nicht eingeschränkt ist. Die Ursache für die herabgesetzte Kohlenhydrattoleranz des Lebercirrhotikers muss somit doch wohl meistens in der Schädigung des Leberparenchyms gesehen werden.

2) Insulinresistenz

Ein weiteres Phänomen, das bei vielen Lebercirrhotikern nachzuweisen ist, wirkt sich ebenfalls diabetogen aus; eine herabgesetzte Insulinempfindlichkeit. WOLFE und Mitarb. (89) beschrieben bei Lebercirrhotikern nach intravenöser Insulinbelastung einen deutlich verringerten Blutzuckerabfall und einen verzögerten Wiederanstieg. Der verzögerte Blutzuckerabfall nach intravenöser Insulinbelastung wurde auch von anderen Autoren an Patienten und im Tierversuch bei Kaninchen beobachtet (23, 53, 28, 25).

Auch bei Diabetikern mit Leberverfettung, die in 50 % mit einer vermehrten Bromthalienretention einherging, wurde eine Korrelation zwischen der relativen Insulinresistenz und der Leberzellverfettung festgestellt (96). BEARN und Mitarb.(5)

sprechen sogar von einem "hepatic insensitive type" des Diabetes.

3) Gestörte Glucoseverwertung durch die geschädigte Leber

Wie schon einleitend angeführt, wurden von zahlreichen Forschern Befunde erhoben, die nahelegen, dass nicht nur eine sekundäre Schädigung oder eine Überbelastung des Inselgewebes für das gehäufte Auftreten einer Zuckerkrankheit bei Lebercirrhotikern ursächlich in Frage kommt, sondern dass auch die teilweise Zerstörung des Leberparenchyms selbst, in welchem sich die Regulationsvorgänge des Kohlenhydratstoffwechsels abspielen, zu einer verminderten Kohlenhydrattoleranz führen kann. Erinnert sei hier nochmals kurz an die eingangs erwähnten Ergebnisse von SOSKIN (81, 82), der bei progressiver toxischer Leberschädigung in gewissen Stadien typische diabetische Glucosetoleranzkurven erzielte. Auch die Untersuchungen von CREUTZFELDT und Mitarb. (2[illegible]) mit Hilfe der intravenösen Tolbutamidbelastung haben gezeigt, dass die Ursache der verminderten Kohlenhydrattoleranz des Lebercirrhotikers viel eher in der Schädigung des Leberparenchyms als in einer Unterfunktion der Langerhans'schen Inseln zu sehen ist. Interessant sind in diesem Zusammenhang die von KALK mitgeteilten Befunde (51), dass dem Auftreten eines Diabetes in einer prädiabetischen Phase histologisch nachweisbare Leberzellveränderungen in Form einer grobtropfigen Leberzellverfettung und einer vacuoligen Aufhellung der Leberzellkerne vorausgehen. Diese Glykogenkernbildung, um die es sich bei der beschriebenen vacuoligen Aufhellung vermutlich handelt, stellt nicht nur einen einfachen Speicherungseffekt dar, sondern muß

als Folge einer fermentativen Schädigung der Leberzelle angesehen werden (45). Sie kann auch bei anderen Erkrankungen beobachtet werden. Im Zusammenhang mit diesen histologischen Befunden konnten auch schon gewisse Störungen im Kohlenhydrathaushalt nachgewiesen werden, und in mehreren Fällen wurde nach Ablauf einiger Monate das Manifestwerden eines Diabetes beobachtet. Andererseits bildeten sich bei entsprechender Behandlung der Leberveränderungen Leberverfettung und Kernveränderungen zurück, und diese Patienten blieben ohne Diabetes.

Dass die direkte Schädigung des Leberparenchyms eine ausschlaggebende Rolle in der Entstehung einer diabetischen Stoffwechsellage spielen kann, zeigen auch die beiden Beobachtungen an Patienten, die wegen einer Panmyelopathie mit Corticosteroiden behandelt wurden, und bei denen intercurrent eine schwere Hepatitis auftrat. Diese Patienten entwickelten ihren Steroiddiabetes in genauem zeitlichen Zusammenhang mit der Lebererkrankung, und die Schwere der Diabetessymptome stand in deutlicher Korrelation zum Grad der entzündlichen Veränderung in der Leber.

Nach BOUCKAERT und de DUVE (13) finden 60 - 70 % der gesamten Glucoseassimilation in der Leber statt. [illegible] sowie CREUTZFELDT und Mitarb. (28) zeigten, dass bei Lebercirrhotikern die Glucoseassimilation deutlich erniedrigt ist und zwischen der des Normalen und des Diabetikers liegt.

Es wäre denkbar, dass [illegible] Leberparenchym zu einem [illegible] Missverhältnis zwischen der [illegible] Nebennierenrindenhormone bewirkten Glucon[illegible]

81, 44) von der Verwertung der neugebildeten Glucose führen und dass hierdurch in einigen Fällen eine diabetische Stoffwechsellage entsteht.

In einer Zusammenfassung von 6 pathologischen und zwei klinischen Statistiken mit insgesamt 1634 Fällen von Lebercirrhose ermittelte CREUTZFELDT (25) in 11,7 % eine Kombination von Lebercirrhose und Diabetes. Da die bereits vor der Steroidtherapie bekannten Fälle von Diabetes in unserer Untersuchung von vornherein ausgeschlossen wurden, bedeutet das, dass ausser den manifesten Kombinationsfällen von Lebercirrhose und Diabetes in einem etwa gleichgrossen Prozentsatz eine latente diabetische Stoffwechsellage besteht, sodass bei rund einem Viertel der Lebercirrhotiker mit einer Störung der Kohlenhydrattoleranz gerechnet werden muss.

Es ist also auch nach den Ergebnissen dieser Untersuchung berechtigt, von einem "Leberdiabetes" zu sprechen. Im Einzelfall wird es jedoch kaum möglich sein zu entscheiden, welcher der drei besprochenen Faktoren - die Pankreasschädigung, die herabgesetzte Insulinempfindlichkeit oder die Leberparenchymerkrankung selbst - für das Auftreten der diabetischen Stoffwechsellage verantwortlich zu machen ist.

Zusammenfassung

Die vorliegende Untersuchung wurde durchgeführt zur Klärung der Frage der Steroiddiabeteshäufigkeit bei Lebercirrhotikern im Vergleich zu Lebergesunden. Die Krankengeschichten der von 1959 - 1961 in der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg mit Corticosteroiden, vorwiegend mit Prednison, behandelten Lebercirrhosepatienten wurden geprüft und mit denen einer Kontrollgruppe von corticosteroidbehandelten Lebergesunden verglichen. Unter 69 mit Prednison bis zu einer initialen Tagesdosis von 80 mg behandelten Lebercirrhosen war in 6 Fällen (8,7 %) ein Steroiddiabetes neu aufgetreten, wahrend bei der Kontrollgruppe unter 69 mit vergleichbaren Dosen behandelten lebergesunden Patienten in keinem Fall ein Steroiddiabetes beobachtet wurde. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist statistisch noch signifikant ($p \leq 0{,}001$). Dieses Ergebnis wurde zusammen mit den Befunden zahlreicher anderer Autoren - insbesondere auch dem gehäuften Zusammentreffen von Lebercirrhose und manifestem Diabetes mellitus (11,7 % nach CREUTZFELDT (25)) - als Hinweis darauf gedeutet, dass die einfache Lebercirrhose in vielen Fällen mit einer latenten diabetischen Stoffwechsellage einhergeht, welche durch die Glucocorticoidtherapie manifest werden kann.

Als Ursache der Kohlenhydrattoleranzstorung bei der Lebercirrhose kommen 3 Faktoren in Betracht: Eine gleichzeitige Schädigung des Pankreas, eine Insulinresistenz und die Leberparenchymerkrankung selbst. Letzteres wird für die Mehrzahl dieser Fälle angenommen.
Der von NAUNYN gepragte Begriff des "Leberdiabetes" besteht somit auch nach dem Ergebnis dieser Untersuchung zu recht.

Literaturverzeichnis

1) ABELOVE, W.A., "Comparison of the diabetogenic action of cortisone and growth hormone in different species." Endocrinology 55,637-654(1954).

2) BAEHR, G. et al. "Influence of cortisone and adrenocorticotropin in lupus erythrematosis." Tr.A.Am.Physicians 63, 89(1960).

3) BARR, R.W., "Endocrine abnormalities accompanying hepatic cirrhosis and hepatoma." J.clin.endocrinol.a.Metab., 17, 1017-1029 (1957).

4) BASTENIE, P.A., KOWALSKI, K., VERBIEST, M., "Action diabetogène des doses therapeutiques de Cortisone." Annales d'Endocrinologie, T 12, 767-772 (1951).

5) BEARN, A.G., BILLING, B.H., SHERLOCK, Sh., "Response of the liver to insulin; hepatic vein catherization studies in man." Ciba Foundation "Colloquia on Endocrinology Vol.VI. Hormonal factors in carbohydrate metabolism," London 1953, 250-260.

6) BECK, K., KÜHN, H.A., "Beitrag zur Pathogenese der funktionellen Hyperbilirubinaemie." Zschr.f.klin.Med. 155, 547-567 (1959).

7) BELL, E.T., "The relation of portal cirrhosis to hemochromatosis and to diabetes mellitus." Diabetes (Am.) 4,435-446(1955).

8) BERNARD, Cl., Lecon sur le diabète. Paris 1877.

9) BOCK, H.E., "Schäden durch Nebennierenrindensteroide." Der Internist 3, 459-471(1962).

10) BOCK, H.E., "Die steroidtherapie rheumatischer Erkrankungen."
Verhandlungen d.Deutsch.Gesell. f.Inn.Medizin 65, 125-147(1959).

11) BOL, M., "Klinische Untersuchungen über die Häufigkeit einer Kombination von Lebercirrhose und Diabetes mellitus."
Med.Dissertation, Freiburg i.Br., (1959).

12) BOOKMAN, J.J., DRACHMAN, S.R., SCHAEFER, L.E., ADLERSBERG, D., "Steroid diabetes in man." The development of diabetes during treatment with cortisone and corticotropin.
Diabetes 2, 100-111 (1953).

13) BOUCKAERT, J.P., DE DUVE, Ch., "The action of insulin."
Physiol.Rev. 27, 39-71 (1947).

14) BROWN, H., WILLARDSON, D.G., SAMUELS, L.T., TYLER, F.H., "17-Hydroxycorticosteroid metabolism in liver disease."
J.Clin.Invest.33,1524-32(1954) .

15) BROWN, J., PEARSON, C.M., "Clinical uses of adrenal steroids"
McGraw - Hill, New York, 1962.

16) CARONE, F.A., LIEBOW, A.A., "Acute pancreatitic lesions in patients treated with ACTH and adrenal corticoids."
New Engl.J.Med.257,690 (1957).

17) CHRISTY, N.P., WALLACE, E.Z., GORDON, W.E.L., JAILER, J.W., "On the rate of hydrocortisone clearance from plasma in pregnant women and in patients with Laennec's cirrhosis."
J.Clin.Invest. 38,299 (1959).

18) CONARD, V., "Mésure de l'assimilation du [illegible]
Les Editions "Acta medica belgica", Bruxelles 1955.

19) CONN, J.W., "The prediabetic state in man."
Diabetes 7, 347-357 (1958).

20) CONN, J.W., FAJANS, St.S., SELTZER, H.S., "Importance of the liver in transformations of administered adrenosteroidal compounds."
J.Laborat.Clin.Med.43,79-92(1954).

21) CONSTAM, Ch., "Über Laennec'sche Lebercirrhose." Helvet.med.acta 10,507-544 (1943).

22) CREUTZFELDT, W., "Die pathologische Morphologie der Langerhans'schen Inseln im Experiment, besonders beim experimentellen Diabetes." Verh.Dtsch.Ges.Path.42,85-106(Wien, 1958).

23) CREUTZFELDT, W., "Klinische Beziehungen zwischen Diabetes mellitus und Leber." Acta Hepato-Splenologica 6,156-177(1959).

24) CREUTZFELDT, W., "Wechselseitige Beziehungen zwischen Leber und Diabetes mellitus." Ärztl.Forschung 15, 252-267 (1961).

25) CREUTZFELDT, W., "Beziehungen zwischen Leber und Zuckerkrankheit". 4e Congrès de la Fedération internationale du Diabète. Vol 1, 50-62, Genève 1961.

26) CREUTZFELDT, W., KÜHN, H.A., "Die Therapie der Lebercirrhose mit Glucocorticoiden." Dtsch.Med.Wschr. 84, 455-461 (1959).

27) CREUTZFELDT, W., HILDMANN, R., "Untersuchungen über die Funktion des exokrinen Pankreas bei Leber und Gallenwegserkrankungen mit Hilfe des Mecholyl-Äther-Testes." Klin.Wschr. 34, 968-974 (1956).

28) CREUTZFELDT, W., WILLE, K., KAUP, H., "Intravenöse Belastungen mit Glukose, Insulin und Tolbutamid bei Gesunden, Diabetikern, Lebercirrhotikern und Insulinträgern." Dtsch.Med.Wschr. 87, 2189-2195(1962).

29) DORFMAN, R.J., Handb.d.Exp.Pharmakologie (Sub Editor: Helen Wendler Deane) Bd.14,I, 476-477 (Springer 1962).

30) FARLE, D.P., ALEXANDER, J.D., Farber, S.J., PELLEGRINO, E.D., "Observations on the relation of renal function changes to glykosuria effect of ACTH." Proc. 2nd Clin.ACTH Conf.J.R.Mote, Ed.New York Blakiston Co. Vol. 1, 139 (1951).

31) ENGLERT, E., BROWN, H., WALLACH, S., SIMONS, E.L., "Metabolism of free and conjugated 17-hydroxycorticosteroids in subjects with liver disease." J.clin.Endocr.17, 1395(1957).

32) ENGLERT, E., NELSON, R.M., BROWN, H., NIELSON, T.W., CHOW, S.N., "Effects of changing hepatic blood flow on 17-hydroxycorticosteroid metabolism." 42nd Annual Clinical Congress, American College of Surgeons, San Francisco 1956.

33) FAJANS, St.S., "Some metabolic actions of corticosteroids." Metabolism 10,951-965 (1961).

34) FAJANS, St.S., CONN, J.W., "An approach to the prediction of diabetes mellitus by modification of the glucose tolerance test with cortisone." Diabetes 3, 296-304 (1954).

35) FAJANS, St.S., CONN, J.W., "Further studies on a test for the prediction of a diabetes mellitus." Clin.Res.Proc. 3, 122-123 (1955).

36) FALTA, W., HÖGLER, F., "Die Zuckerkrankheit". 4.Aufl.Halle 1953.

37) FRANKEL, J.J., ASBURY, Cl.E., BAKER, L.A., "Hepatic insufficiency and cirrhosis in diabetes mellitus." Arch.Int.Med.86, 376-390(1950).

38) FROESCH, E.R., WINEGRAD, A.I., RENOLD, A.E., THORN, G.W., "Mechanism of the glucosuria produced by the administration of steroids with glucocorticoid activity." J.of Clin.Invest.37,524-532 (1958).

39) GEYER, G., KEIBL, E., "Verzögerte Eliminierung von Hydrocortison bei parenchymatösen Lebererkrankungen." Klin.Wschr. 33, 587 (1955).

40) GRAFE, E., KÜHNAU, J., Handb.Inn.Med.4.Aufl.VII,2 (1955).

41) GROS, H., "Therapie der Leberkrankheiten." Erste Bad Mergentheimer Stoffwechseltagung, Thieme 1961.

42) GÜLZOW, M., "Pankreatitis und Lebererkrankungen". Dtsch.Zeitschr.f.Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten 16,198-210 (1956).

43) HAUSBERGER, F.X., RAMSEY, A.J., "Steroid diabetes in guinea pigs. Effect of cortisone administration on blood and urinary glucose, nitrogen excretion, fat deposition and the islets of Langerhans." Endocrinology 53, 423-435 (1953).

44) HOFF, F., "Klinische Physiologie und Pathologie". 5.Aufl.1957, Thieme.

45) HOLLE, G., "Pathologische Anatomie der Beziehungen zwischen Leber und Pankreas." Acta hepato-splen.6,204-224(1959).

46) HOUSSAY, B.A., BIASOTTI, A., RIETTI, C.T., Compt.rend.Soc.de Biol.111,479 (1932).

47) INGBAR, S.H., RELMAN, A.S., BURROWS, B.A., KASS, E.H., SISSON, J.H., BURNETT, C.H., "Changes in normal renal function resulting from ACTH and cortisone." Abstract, J.Clin.Invest.29,824 (1950).

48) JAQUES, W.E., "The incidence of portal cirrhosis and fatty metamorphosis in patients dying with diabetes mellitus." N.England J.Med.249, 442-445 (1953).

49) JOSLIN, E.P., ROOT, H.F., WHITE, P., MARBLE, A., "The treatment of Diabetes mellitus". 9th Edition, Philadelphia 1952.

50) KALK, H., "Cirrhose und Narbenleber." Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1954.

51) KALK, H., "Über die Beziehungen zwischen Fettleber und Diabetes." Dtsch.Med.Wschr.84,1898-1901 (1959).

52) KARL, H.J., "Untersuchungen über den Plasmagehalt und die Ausscheidung von 1Dehydro -17Hydroxycorticosteroiden nach Belastung mit Prednisolon beim Menschen."
Klin.Wschr. 37,495-500 (1959).

53) KAUP, H., "Vergleichende Untersuchungen über den Blutzuckerabfall nach intravenöser Gabe von Insulin u. N-(4-Methylbenzol-sulfonyl)-N-butylcarbamid (D 860) bei Lebergesunden und Cirrhotikern."
Med.Dissertation Freiburg i.Br., 1958.

54) KAUFMANN, J., STAEMMLER, M., "Lehrbuch der speziellen Pathologischen Anatomie."
11./12.Auflage Bd.II,2, 1364-1380 (1958).

55) KASS, E.H., INGBAR, S.H., FINLAND, M., "Renal glukosuria induced by adrenocorticotropic hormone."
Proc.Soc.Exp.Biol.a.Med.73,669-672 (1950).

56) KÖHLER, R., "Die Glucosebelastung als Leberfunktionsprobe."
Zeitschr.f.d.gesamte Inn.Med.und ihre Grenzgebiete 12, 458-462 (1957).

57) KÖHLER, R., "Der intravenöse Glucose-Toleranz-Test bei Leberkrankheiten und Diabetes."
Zeitschr.f.d.gesamte Inn.Med.und ihre Grenzgebiete 12, 560-563 (1957).

58) KÜHN, H.A., BECK, K., DEPPE, E., "Über Störungen der Glucuronidbildungen bei der sog.funktionellen Hyperbilirubinämie."
Gastroenterologia Supplementum ad Vol. 90, 101-106 (1958).

59) LINDNER, H., Sitzungsbericht d.Nordwestdeutsch. Gesellschaft Inn.Med. 55, 22 (1960). Hansischer Verlagskontor Lübeck.

60) MADDOCKS, I., "The effects of prolonged corticosteroid therapy."
Austalasian Annals of Medicine 10, 223-229 (1961).

61) MCMAHON, F.G., "Steroid diabetes."
The Journal of the Louisiana State Medical Society, 112, 126-130(1960).

62) MILLER, L.L., AXELROD, L.R., "Cortisone metabolism in the perfused normal and experimental cirrhotic rat liver." Metabolism 3, 438 (1954).

63) NAUNYN, B., "Der Diabetes mellitus." 2.Aufl.Wien 1906.

64) NUGENT, C.A., EIK-NES, K., TYLER, F.H., "A comparative study of the metabolism of hydrocortisone and prednisolone." J.of Clin.Endocrinology 19, 526 (1959).

65) PETERSON, R.E., WYNGAARDEN, J.B., GUERRA, S.L., BRODIE, B.B., BUNIM, J.J., "The physiological disposition and metabolic fate of hydrocortisone in man." J.Clin.Invest. 34, 1779-1794 (1955).

66) POCHE, R., SCHUMACHER, K.Th., "Über Zusammennänge zwischen Diabetes mellitus und Lebercirrhose." Dtsch.Zschr.f.Verdauungskrankh. 16, 68-78 (1956).

67) POLACHEK, A.A., "Steroid diabetes". Maryland M.J. 4, 195-199 (1955).

68) QUINCKE, H., Berliner klin.Wschr. 529-530 u.547-549 (1876).

69) [illegible]OOMANN, J.-- SAUER, H., SCHREINER, H.E., "Zur Klinik des Sterciddiabetes." III.Kongress d.Internationalen Diabetesfederation. Düsseldorf 1958.

70) REGLI, A., "Kombinationsformen von Laennec' scher Lebercirrhose mit Diabetes mellitus, ihre Beziehungen zur Hämochromatose." Helvet.med.acta 21, 535-548 (1954).

71) REINBERG, M.H., LIPSON, M., "The association of Laennecs cirrhosis with diabetes mellitus." Ann.Int.Med. 33, 1195-1202 (1950).

72) RECKENDORF, H.K., MCGAVACK, T.H., BOLUKOGLU, M.A., "Alterations in renal threshhold for sugar by oral administration of cortisone acetate, (21942)." Proc.Soc.Biol.and Med.90,75-77(1955).

73) RUPPERT, F., "Probleme des Hypophysennebennieren-rindensystems." 1.Freiburger Symposion 39, Springer 1953.

74) SANDBERG, A.A., SLAUNWHITE, R.W., "Unterschiede im Abbau von radioaktivem Prednisolon u.Cortisol." J.Clin.Endocrinology 17, 1040 (1957).

75) SCHAUDT, U., "Therapie der Lebercirrhose mit Glucocorticoiden." Med.Dissertation Freiburg i.Br. 1959

76) SCHOEN, R., "Gefahren des Hypercorticismus." Dtsch.med.Wschr. 87, 282-285 (1962).

77) SCHLEUSSNER, V., "Über die Zusammenhänge zwischen Diabetes mellitus und Erkrankungen der Leber und der Gallenwege." Med.Dissertation Hamburg 1938.

78) SEIGE, K., MATZKOWSKI, H., WEGNER, H., "Steroiddiabetes und Corticosteroidtherapie bei Diabetes mellitus." Das Deutsche Gesundheitswesen 16, 995-999 (1961).

79) SIEDE, W., KLAMP, A., "Die Behandlung der akuten Virus-Hepatitis mit Corticoid-Derivaten." Dtsch.Med.Wschr. 85, 333-341 (1960).

80) SIEDE, W., KLAMP, A., "Spätfolgen der Virushepatitis." Ergebnisse d.Inn.Medizin, N.F. 18, 283-365 (1962).

81) SOSKIN, S., LEVINE, R., "Carbohydrate metabolism." 2nd Edition, Chicago 1952.

82) SOSKIN, S., MIRSKY, I.A., "Influence of progressive toxemic liver damage upon the glucose tolerance curve." Am.J.Physiol. 112, 649-656 (1935).

83) SPRAGUE, R.G., "Observations on the physiologic effects of cortisone and ACTH in man." Arch.Int.Med.85, 199 (1950).

84) STREETEN, D.H.P., "The hepatic metabolism of adrenocortical steroids and some clinical implications thereof." Gastroenterology 37, 643-656 (1959).

85) STUHLFAUTH, K., "Die Verwendung der Fructose in der modernen Therapie."
Med.Klin. 53, 1554-1559 (1958).

86) THORN, G.W., RENOLD, A.E., CAHILL, G.F., "The adrenal and diabetes".
Diabetes 8, 337 - 351 (1959).

87) TOMKINS, G., ISSELBACHER, K.J., "Enzymatic reduction of cortisone."
J.Am.Chem.Soc.76, 3100 (1954).

88) TOMKINS, G., A. mammalian 3-hydroxysteroid dehydrogenase." J.Biol.Chem.
cit.nach: Peterson et al. J.Clin.Invest.34, 1779-94 (1955).

89) WAIFE, S.O., BRENNER, L.O., THOMPSON, Ch.M., "The insulin tolerance test in cirrhosis of the liver."
Gastroenterology 17, 236 (1951).

90) WEINTRAUB, D.H., CALCAGNO, P.L., KELLCHER, M.K., RUBIN, M.C., "Mechanism of renal glycosuria in ACTH treated premature infants."
Proc.Soc.Exp.Biol.a.Med.81,542-545 (1952).

91) WERTHEMANN, A., "Pathologie der subakuten und chronischen Hepatitis mit Einschluss der endemischen malignen Hepatitis."
Schweiz.Z.Path.u.Bakter.16, 334-376 (1953).

92) WEST, K.M., "Comparison of the hyperglycemic effects of glucocorticoids in human beings."
Diabetes 6, 168, 175 (1957).

93) WILDHIRT, E., "Die Behandlung der Lebercirrhose mit Prednison und Prednisolon".
Med.Klin. 52, 735-738 (1957).

94) WILSON, D.L., FRAWLEY, T.F., FORSHAM, P.H., THORN, G.W., "The functional relationship between the pancreatic islets and the adrenal cortex in man."
Proc. Am.Diab.Assoc.10,25-34(1950).

95) YATES, F., "Modern experimental design and its function in plant selection."
Empire Journ. Exp.Agric. 8, 31(1940).

96) ZIMMERMANN, H.J. et al., "Studies of the liver in diabetes mellitus. II. the significance of fatty metamorphosis and its correlation with insulin sensivity." I. Structural and functional abnormalities. J.Laborat.Clin.Med.36,922-928 (1950).

97) ZUCKER, H.D., "Alloxan subdiabetes in rabbits detected by modification of glucose tolerance by adrenal cortex extract."

Proc.Soc.Exper.Biol.u.Med.71, 597-601 (1949).

Herrn Prof. Dr.med.Werner Creutzfeldt danke ich für die Überlassung des Themas und für die freundliche Beratung bei der Durchführung und Abfassung der Arbeit.

Lebenslauf

Als Sohn des Apothekers Robert Kast und seiner Frau Hedwig, geb.Hock wurde ich am 14. Juli 1934 in Stuttgart geboren. 1935 übersiedelten meine Eltern nach Rottweil am Neckar. Dort besuchte ich die Volksschule und später das Leibniz-Gymnasium, an dem ich im März 1954 die Reifeprüfung ablegte.

Während meiner medizinischen Hochschulausbildung studierte ich an den Universitäten Freiburg i.Br., Münster, München und Paris. In Freiburg legte ich im Oktober 1956 die medizinische Vorprüfung ab und bestand dort im Juni 1960 das Staatsexamen.

Die Stationen der Medizinalassistentenzeit absolvierte ich an den Freiburger Universitätskliniken. Seit Juni 1962 bin ich am Pathologischen Institut der Universität Freiburg i.Br. tätig.

Xerografie-Druck:
Chemoprint OHG
Gießen